

Sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol dan Seftriakson di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2008-2009

Irma Suswati¹, Ayu Juniarti²

^{1,2}Departemen Mikrobiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang
Jl. Bendungan Sutami 188A Malang Telp (0341) 552442, Fax (0341) 582060

ABSTRACT

Typhoid fever is an endemic disease in Indonesia. The epidemiology of typhoid fever in East Java is increased. Chloramphenicol is a drug of choice for typhoid fever. The second alternative medication is Ceftriaxone. The ability of *Salmonella typhi* mutated frequently changing affect the success of first-line treatment in hospital, accordingly it requires sensitivity observation. The purpose of this study to determine the sensitivity of *Salmonella typhi* on Chloramphenicol and Ceftriaxone in Dr. Soetomo Hospital Surabaya and Dr. Saiful Anwar Hospital Malang 2008-2009. The research design uses observational descriptive. The samples were patients suffering from typhoid fever treated by Chloramphenicol or Ceftriaxone, culture result and sensitivity test. The result sensitivity of *Salmonella typhi* on Chloramphenicol in Dr. Soetomo Hospital Surabaya was sensitive 63,2%, intermediate 5,3%, resistant 31,6%. Sensitivity of *Salmonella typhi* on Chloramphenicol in Dr. Saiful Anwar Hospital Malang was sensitive 23,1%, intermediate 0%, resistant 76,9%. Sensitivity of *Salmonella typhi* on Ceftriaxone in Dr. Soetomo Hospital Surabaya was sensitive 31,6%, intermediate 0%, resistant 68,4%. Sensitivity of *Salmonella typhi* on Ceftriaxone in Dr. Saiful Anwar Hospital Malang was sensitive 23,1%, intermediate 23,1%, resistant 53,8%. The results showed Chloramphenicol remained sensitive for *Salmonella typhi* in Dr. Soetomo Hospital Surabaya and resistant in Dr. Saiful Anwar Hospital Malang. Ceftriaxone was resistant for *Salmonella typhi* in Dr. Soetomo Hospital Surabaya and Dr. Saiful Anwar Malang.

Keywords: Sensitivity, *Salmonella typhi*, Chloramphenicol, Ceftriaxone

Pendahuluan

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut pada usus halus dengan gejala demam satu minggu atau lebih disertai gangguan pada saluran pencernaan (Widodo, 2007). Di Jawa Timur kejadian demam tifoid, di Puskesmas dan beberapa Rumah Sakit masing-masing 4000 dan 1000 kasus per bulan, dengan angka kematian 0,8%. Hasil penelitian terdahulu di Surabaya menunjukkan bahwa penyakit demam tifoid diperkirakan dari tahun ke tahun cenderung meningkat. Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode 1991–1995 telah dirawat 586 penderita demam tifoid dengan angka kematian 1,4%, dan selama periode 1996–2000 telah dirawat 1563 penderita demam tifoid dengan angka kematian 1,09% (Soewandjojo *et al.*, 2007), sedangkan prevalensi demam tifoid di Kabupaten Malang sebanyak 1,2% dari 10.966 sampel pada tahun 2007 (Departemen Kesehatan Jawa Timur, 2008).

Demam tifoid disebabkan oleh *Salmonella typhi*, merupakan bakteri Gram negatif yang penularannya hampir selalu terjadi melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi (Rampengan, 2008). Obat yang

paling banyak digunakan dalam pengobatan demam tifoid adalah Kloramfenikol, obat ini digunakan sejak tahun 1948 dan sampai saat ini masih digunakan sebagai obat pilihan di Indonesia khususnya di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, karena efektivitasnya terhadap *Salmonella typhi* masih tinggi disamping harga obat yang relatif murah (Musnelina, 2004). Dari kajian tingkat molekuler dikemukakan bahwa bakteri *Salmonella typhi* menjadi resisten terhadap Kloramfenikol akibat adanya plasmid yang memproduksi enzim *Chloramphenicol Acetyltransferase* (CAT) yang mengaktivasi Kloramfenikol (Balbi, 2004). Hal ini membuat para ahli mencari alternatif obat lain yang terbaik untuk demam tifoid antara lain Seftriakson (Musnelina, 2004). Seftriakson merupakan antibiotik yang efektif pada pengobatan demam tifoid yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Sifat yang menguntungkan dari obat ini adalah mempunyai daya tembus jaringan dengan baik dan dapat melakukan penetrasi ke tempat inflamasi sehingga membuat Seftriakson menjadi salah satu obat pilihan kedua untuk pengobatan demam tifoid terutama di RSUD Dr. Soetomo

Surabaya dan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (Darmowandowo & Faried, 2002). Berdasarkan latar belakang tersebut penelitian ini ingin mengetahui sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol dan Seftriakson di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode 2008-2009.

Metode

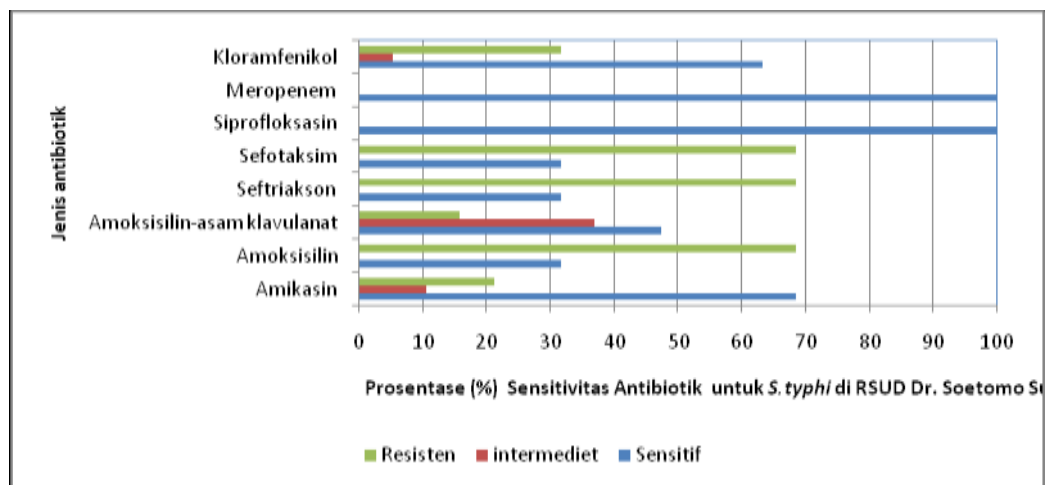
Rancangan penelitian yang dipergunakan observasional deskriptif. Sampel penelitian pasien demam tifoid yang mendapat pengobatan pertama dengan Kloramfenikol atau Seftriakson dan mempunyai hasil kultur dan uji kepekaan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode 2008-2009.

Data penelitian menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien demam tifoid rawat inap yang di kultur dan dilakukan uji

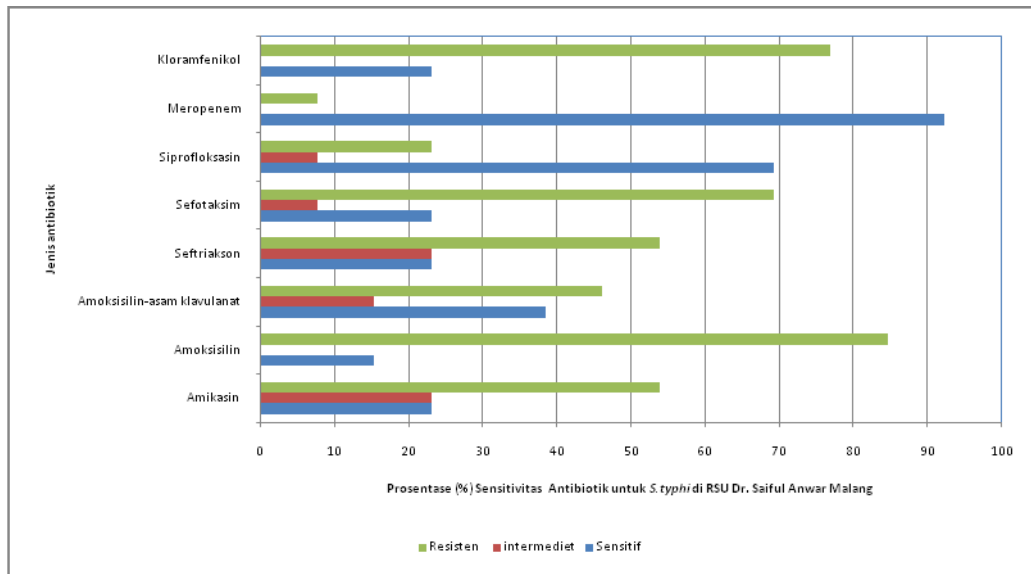
tes kepekaan *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol dan Seftriakson dengan hasil sesuai tabel CLSI yang ditandai dengan S (sensitive), I (intermediet) atau R (resisten). Data dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik (diagram batang).

Hasil dan Pembahasan

Isolat *Salmonella typhi* diambil dari spesimen darah, urin, dan feses, didapatkan 32 isolat positif *Salmonella typhi*. 19 isolat dari 427 pasien yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan 13 isolat dari 250 pasien yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Isolat tersebut diuji sensitivitasnya dengan antibiotik Amikasin, Amoksisilin, Amoksisilin-asam klavulanat, Seftriakson, Sefotaksim, Siprofloksasin, Meropenem, dan Kloramfenikol yang tertuang dalam Gambar 1 dan Gambar 2.



Gambar 1. Diagram Prosentase Respon Sensitivitas Tiap Antibiotik di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2008-2009



Gambar 2. Grafik Prosentase Respon Sensitivitas Tiap Antibiotik di RSU Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2008-2009

Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya antibiotik yang paling sensitif terhadap *Salmonella typhi* adalah Siprofloksasin dan Meropenem (100%) dan yang paling resisten adalah Seftriakson, Sefotaksim, dan Amoksisilin (68,4%). Sedangkan di RSU Dr. Saiful Anwar Malang antibiotik yang paling sensitif adalah Meropenem (92,3%) dan yang paling resisten adalah Amoksisilin (84,6%).

Antibiotik Kloramfenikol di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang masih sensitif terhadap *Salmonella typhi* sebanyak 63,2%, intermediet 5,3 % dan yang mengalami resisten sebanyak 31,6% berbeda dengan sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol di RSU Dr. Saiful Anwar Malang yang sudah mengalami resisten sebanyak 76,9%, intermediet 0% dan yang masih sensitif sebanyak 23,1%.

Seftriakson sebagai salah satu pilihan kedua untuk pengobatan demam tifoid di kedua Rumah Sakit sudah mengalami resistensi yaitu di RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebanyak 68,4%, intermediet 0% dan yang masih sensitif sebanyak 31,6%, sedangkan di RSU Dr. Saiful Anwar Malang Seftriakson yang mengalami resisten sebanyak 53,8%, intermediet sebanyak 23,1% dan yang masih sensitif sebanyak 23,1%.

Respon sensitivitas antibiotik terhadap *Salmonella typhi* di kedua Rumah Sakit yaitu di RSUD Dr Soetomo Surabaya dan di RSU Dr Saiful Anwar Malang tahun 2008-2009 dapat dilihat pada tabel dan gambar di bawah ini. Antibiotik yang paling sensitif adalah Meropenem (96,9%), intermediet Amoksisilin-Asam Klavulanat (28,1%) dan yang paling resisten adalah Sefotaksim (68,8%).

Tabel 1. Frekuensi dan Prosentase Respon Sensitivitas Tiap Antibiotik di RSSA dan RSUD Dr. Sutomo Tahun 2008-2009

Jenis Antibiotik	Frekuensi Sensitivitas Antibiotik untuk <i>S.typhi</i>			Jumlah	Prosentase Sensitivitas Antibiotik untuk <i>S.typhi</i>			Jumlah
	Sensitif	Intermediet	Resisten		Sensitif	Intermediet	Resisten	
Amikasin	16	5	11	32	50	15.6	34.4	100
Amoksisilin	8	0	24	32	25	0	75	100
Amoksisilin-Asam Klavulanat	14	9	9	32	43.8	28.1	28.1	100
Seftriakson	9	3	20	32	28.1	9.4	62.5	100
Sefotaksim	9	1	22	32	28.1	3.1	68.8	100
Siprofloksasin	28	1	3	32	87.5	3.1	9.4	100
Meropenem	31	0	1	32	96.9	0	3.1	100
Kloramfenikol	15	1	16	32	46.9	3.1	50	100

(Data Primer, 2010)

Salmonella typhi adalah bakteri Gram negatif yang merupakan penyebab penyakit infeksi demam tifoid (Darmowandowo & Faried, 2006). Sampai saat ini masih dianut trilogi penatalaksanaan demam tifoid yaitu istirahat dan perawatan, diet dan terapi penunjang, serta pemberian antibiotik (Widodo, 2007). Obat-obat antibiotik yang sering digunakan untuk mengobati demam tifoid antara lain Kloramfenikol, Thiamfenikol, Kotrimoksazol, Ampisillin dan Amoksisillin, Sefalosporin generasi ketiga, dan Florokuinolon (Widodo, 2007). Hasil tes sensitivitas beberapa antibiotik terhadap *Salmonella typhi* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya seperti terlihat pada Gambar 1 memperlihatkan antibiotik yang masih sensitif untuk *Salmonella typhi* yaitu Amikasin, Siprofloksasin, Meropenem, dan Kloramfenikol. Sedangkan penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang seperti pada Gambar 2 menunjukkan antibiotik yang masih sensitif untuk *Salmonella typhi* yaitu Siprofloksasin dan Meropenem. Gambaran sensitivitas *Salmonella typhi* untuk beberapa antibiotik di Jawa Timur yang diwakilkan oleh RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang seperti pada tabel 1 menunjukkan Siprofloksasin dan Meropenem mempunyai sensitivitas tertinggi. Penelitian ini menunjukkan adanya pergeseran sensitivitas *Salmonella typhi* di kedua tempat yaitu di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Adanya perbedaan pola sensitivitas *Salmonella typhi* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, menunjukkan pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik yang sama dapat bervariasi (Widodo, 2007), karena masing-masing daerah mempunyai pola kepekaan yang berbeda dan bervariasi pada waktu dan tempat yang berbeda. Sensitivitas bakteri pada dasarnya merupakan kemampuan alamiah bakteri dalam bertahan hidup (Ryan & Ray, 2004). Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi sensitivitas dapat disebabkan *overuse* dan *missuse* antibiotik oleh para dokter, penggunaan bebas antibiotik oleh masyarakat, pengobatan yang lama dengan dosis yang rendah (Dzen, 2004). Mekanisme resistensi dapat terjadi dengan cara akumulasi *barrier* terhadap antibiotik melalui impermeabilitas, perubahan dari target antibiotik sehingga antibiotik tidak mempunyai efek, inaktivasi antibiotika oleh

produksi enzim dari bakteri, bakteri membentuk suatu enzim yang telah mengalami perubahan, bakteri memompa keluar (*export*) antibiotik (Ryan & Ray, 2004).

Sejak tahun 1948 Kloramfenikol merupakan obat pilihan untuk demam tifoid di Indonesia karena efektivitasnya terhadap *Salmonella typhi* masih tinggi di samping harga obat yang relatif murah (Musnelina, 2004). Hasil tes sensitivitas Kloramfenikol terhadap *Salmonella typhi* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya seperti terlihat pada Gambar 1 memperlihatkan Kloramfenikol masih sensitif terhadap *Salmonella typhi* yaitu sebesar 63,2%, ini menunjukkan Kloramfenikol masih efektif untuk pengobatan demam tifoid di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Namun dari hasil tes sensitivitas seperti pada Gambar 2 menunjukkan bahwa sensitivitas Kloramfenikol terhadap *Salmonella typhi* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang cukup rendah yaitu terdapat 76,9% . Antibiotik yang harganya relatif murah seperti Ampisillin, Amoksisilin, dan Kloramfenikol nilai sensitivitasnya lebih tinggi di Jakarta dibanding di Malang dan sebaliknya, antibiotik yang harganya relatif mahal nilai sensitivitasnya lebih baik di Malang dibanding di Jakarta, ini menunjukkan kemampuan daya beli masyarakat berpengaruh terhadap meningkatnya angka resistensi, selain itu Kloramfenikol sering diresepkan oleh dokter sehingga menduduki peringkat ke-6 tersering digunakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (Wandana, 2008). Dari kajian tingkat molekuler dikemukakan bahwa bakteri *Salmonella typhi* dapat menjadi resisten akibat adanya plasmid yang memproduksi enzim *Chloramphenicol acetyltransferase* (CAT) yang menginaktivasi Kloramfenikol (Mandal *et al.*, 2004).

Obat pilihan kedua yang paling banyak dipakai di RSUD Dr Soetomo Surabaya dan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah Seftriakson (Darmowandowo & Faried, 2002). Penelitian pola kepekaan *Salmonella typhi* pada kasus demam tifoid yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusomo Jakarta tahun 2000-2004 menunjukkan angka sensitivitas Seftriakson terhadap *Salmonella typhi* sangat tinggi yaitu 91,9%, tetapi berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan di RSUD Dr Saiful Anwar Malang seperti pada

Gambar 1 dan Gambar 2 menunjukkan angka sensitivitas Seftriakson terhadap *Salmonella typhi* yang cukup rendah yaitu di RSUD Dr Soetomo Surabaya isolat *Salmonella typhi* yang sensitif hanya 31,6% dan yang resisten sebanyak 68,4%, hal yang sama juga terjadi pada isolat *Salmonella typhi* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang terdapat 23,1% yang sensitif dan 53,8% isolat *Salmonella typhi* yang dilakukan tes sensitivitas sudah mengalami resistensi. Tingkat resistensi Seftriakson yang tinggi terhadap *Salmonella typhi* kemungkinan karena lama pengobatan selama Masuk Rumah Sakit yang terlalu singkat yaitu 3-6 hari (Husein, 2007), sedangkan lama pengobatan menurut Guideline WHO 2003 lama pengobatan demam tifoid dengan Seftriakson yaitu 10 – 14 hari, lama pengobatan yang terlalu pendek dapat menginduksi terjadinya resistensi. Sejak 1990 semakin banyak *Salmonella typhi* yang resisten tidak hanya terhadap antibiotik yang digunakan secara oral yang sebelumnya bermanfaat seperti Kloramfenikol, Ampisilin dan Kotrimoxazol tetapi juga terhadap antibiotik baru seperti Seftriakson. Seftriakson termasuk dalam golongan Sefalosporin generasi ketiga yang bekerja dengan menghambat transpeptidase peptidoglikan sehingga sintesa dinding sel terhambat (Barrali, 2006). Mekanisme resistensi *Salmonella typhi* terhadap Seftriakson yaitu dengan cara menghasilkan enzim β -laktamase yang dapat memecah β -laktam dari Seftriakson dan menghilangkan daya antimikrobanya (Petri, 2007).

Faktor yang mempengaruhi pola sensitivitas antibiotik terhadap *Salmonella typhi* antara lain riwayat penyakit demam tifoid sebelumnya, riwayat pemakaian antibiotika yaitu pemakaian antibiotika pada saat sakit, cara mengetahui aturan pakai dari antibiotika yang diperoleh dengan resep dokter dan tanpa resep dokter yaitu apakah sesuai anjuran dokter atau tidak, baik dalam hal dosis, cara dan lamanya pemberian. Penyebaran resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat berlangsung akibat dari proses seleksi maupun secara genetik. Penyebaran resistensi akibat dari proses seleksi terjadi karena adanya tekanan selektif (*selective pressure*) dari penggunaan antibiotika (Mandal *et al.*, 2004). Pada penyebaran resistensi secara genetik ada tiga mekanisme perubahan genetik pada prokariotik yaitu transformasi, transduksi dan konjugasi. *Salmonella typhi* merupakan prokariotik sehingga perubahan genetik dapat

terjadi melalui tiga mekanisme tersebut (Baron, 2005). Penelitian yang dilakukan oleh Nurtjahyani, 2007 membuktikan bahwa *Salmonella typhi* yang resisten terhadap Kloramfenikol jika diambil plasmidnya, kemudian dimasukkan ke dalam kultur *Salmonella typhi* yang sensitif Kloramfenikol, maka *Salmonella typhi* yang sensitif ini berubah menjadi resisten terhadap Kloramfenikol karena menerima transfer DNA plasmid dari *Salmonella typhi* resisten Kloramfenikol. Selain itu secara molekuler pada *Salmonella typhi* isolat klinik juga ditemukan antibiotik yang resisten pada *Salmonella typhi* dikode oleh satu dari 4 tipe plasmid. Plasmid sebagai perantara gen resisten untuk Kloramfenikol, Trimethoprim dan Seftriakson adalah CAT tipe I, *dihydrofolate reduktase* tipe VII dan TEM-I β laktamase (Nurtjahyani, 2007).

Simpulan

1. Kloramfenikol masih sensitif untuk *Salmonella typhi* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yaitu sebesar 63,3%, sedangkan Kloramfenikol resisten untuk *Salmonella typhi* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yaitu sebesar 76,9%
2. Seftriakson resisten untuk *Salmonella typhi* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Saran

1. Perlu penelitian untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol dan Seftriakson di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
2. Perlu penelitian yang dapat mengukur sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik berdasarkan specimen yang digunakan untuk uji sensitivitas berupa darah, feses, urine atau *gall cultur*.

Daftar Pustaka

Balbi H J. 2004. *Chloramphenicol American Academy of Pediatrics*, Pediatrics in Review 25, pp:284-288.

Baron. 2005. *Medical Microbiology*, Edisi 4 The University of Texas Medical at Galveston.

- Barrali, 2006, *Salmonella Infection*. <http://www.edenicidine.com> (diakses tanggal 8 Maret 2009).
- Darmowandowo Widodo, M. Faried. 2002. *Demam Tifoid*. <http://www.pediatrik.com/> (diakses tanggal 3Desember 2010).
- Departemen Kesehatan Jawa Timur. 2008. *Laporan Kesehatan Tahun 2008*. Surabaya
- Dzen, Sjoekoer M. 2004. *Bakteriologi Medik*, Malang : Bayumedia Publishing. pp: 187-274
- Husein, Besse'Nurlinda Mustary. 2007. *Studi Penggunaan Antibiotik Pada Penderita Demam Tifoid Anak - Rawat Inap Di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya*, ADLN Digital Collections.
- Mandal S, Mandal MD, Pal NK. 2004. *Plasmid-encoded multidrug resistance of Salmonella typhi and some enteric bacteria in and around Kolkata*. India
- Musnelina lili. 2004. *Analisis Efektivitas Biaya Pengobatan Demam Tifoid Anak Menggunakan Kloramfenikol dan Seftriakson di Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001–2002*. <http://repository.ui.ac.id> (diakses tanggal 10 November 2009).
- Nurtjahyani, Supiana Dian. 2007. *Studi Biologi Molekuler Resistensi Salmonella typhi Terhadap Kloramfenikol*. ADLN Digital Collections
- Petri Jr WA. 2007. *Penicillin, Cephalosporins and Other Lactam Antibiotics*. In : Goodman & Gillman's, Farmakologi Dasar dan Terapi, edisi XI. pp: 1127-225
- Rampengan TH. 2008. *Penyakit Infeksi Tropik pada Anak*, Edisi II. Jakarta : EGC. pp: 46-64
- Ryan J.K. & Ray G.C. 2004. *Sherris Medical Microbiology An Introduction to Infections diseases*, Edisi 4. USA. Mc Graw Hill, pp.55-21.5
- Soewandojo Eddy, Suharto, Usman Hadi, Nasronudin. 2007. *Demam Tifoid Deteksi Dini dan Tata Laksana*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Surabaya : Airlangga University Press. pp:293-300.
- Wandana Adam Kurni. 2008. *Perubahan Sensitivitas Pseudomonas aeruginosa terhadap Beberapa Antibiotik yang Dipergunakan di RSSA Tahun 1998-2000*.
- Widodo Djoko. 2007. *Demam Tifoid*. Ilmu Penyakit Dalam, Edisi IV. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. pp: 1752-175